

# 精神分裂症患者认知功能损伤的研究进展

杨 康, 杨晓敏, 鲍天昊, 阮 冶\*

(昆明医科大学附属精神卫生中心, 云南省精神病医院, 云南 昆明 650224)

\* 通信作者: 阮 冶, E-mail: Ruanye2006@163.com)

**【摘要】** 为进一步了解精神分裂症神经生物学机制并为未来的相关研究及诊疗提供新思路, 故对精神分裂症认知功能损伤的研究进行综述。认知功能受损是精神分裂症的重要临床表现之一。目前使用蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 及精神分裂症认知功能成套测验共识版 (MCCB) 评定精神分裂症患者的认知功能均发现患者存在严重的工作记忆障碍。工作记忆是大脑前额叶皮质的主要功能之一, 而纹状体突触前合成和分泌的多巴胺 (DA) 含量与认知功能损伤程度及前额叶皮质功能存在相关性。对认知功能损伤的治疗有助于改善精神分裂症患者的预后, 减轻社会负担。目前已有多种治疗方式可供选择。

**【关键词】** 精神分裂症; 认知功能; 机制; 治疗; 评估; MoCA; MCCB

开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2019.04.018

## Research progress on cognitive impairment in schizophrenia

Yang Kang, Yang Xiaomin, Bao Tianhao, Ruan Ye\*

(The Mental Health Center Affiliated to Kunming Medical University, The Mental Hospital of Yunnan, Kunming 650224, China)

\* Corresponding author: Ruan Ye, E-mail: Ruanye2006@163.com)

**【Abstract】** We reviewed the research and findings on cognitive impairment in schizophrenia in order to understand its neurological mechanisms and provide new ideas for future research and diagnosis. Cognitive impairment is a core feature of schizophrenia. In recent years, Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) were used to evaluate the cognitive function of patients with schizophrenia, and severe working memory impairment were found in all patients. Working memory is one of the main functions of the prefrontal cortex, and the amount of dopamine synthesized and released by the striatum is correlated to the degree of cognitive impairment and the function of the prefrontal cortex. The treatment of cognitive impairment may help to improve the prognosis of patients with schizophrenia, and reduce the social burden. Nowadays there are many treatment options available.

**【Keywords】** Schizophrenia; Cognitive impairment; Mechanism; Treatment; Assessment; MoCA; MCCB

精神分裂症是一种脑组织功能障碍疾病, 认知功能障碍是其核心症状。20 世纪初, 根据患者所表现出的特征性认知功能损伤, Kraepelin 首次将精神分裂症从其他精神疾病中分离出来, 并命名为“早发性痴呆”<sup>[1]</sup>。到了 20 世纪后期, 由于抗精神病药物的发现, 精神分裂症的预后得到了卓有成效地改善, 尤其是幻觉及妄想等阳性症状方面, 但仍然无法使患者达到完全治愈, 原因在于抗精神病药物对认知功能障碍和部分阴性症状无效<sup>[2]</sup>。随着对精神分裂症研究的不断深入, 人们认识到精神分裂症认知功能损伤的机制可能与脑组织多巴胺 (DA) 能活动异常有关。认知功能的改善可以显著提升患者的预后, 减轻社会负担<sup>[3]</sup>。对精神分裂症认知功能障碍的研究有望为未来的诊疗及相关研究提供新的思路, 并进一步了解精神分裂症的神经生物学机制。

### 1 精神分裂症患者认知功能损伤的评估

精神分裂症患者的注意/警觉能力、视觉空间处理能力、工作记忆、工作流畅度及执行能力等认知功能严重受损。认知功能障碍早在精神分裂症首次发病前就已经存在, 且在发病前和缓解期均表现出相似的认知功能受损程度<sup>[4]</sup>。对精神分裂症患者的认知功能进行评估至关重要。目前临床广泛使用的评定工具是精神分裂症认知功能成套测验共识版 (MATRICS Consensus Cognitive Battery, MCCB) 和蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)。MCCB 是由美国国家精神卫生研究所编制, 并被美国食品药品监督管理局认可, 评定耗时约 1~1.5 h, 共 10 个子测验, 分别测试 7 个认知功能维度: ①信息处理速度, ②注意/警觉性, ③工作记忆, ④词语学习/记忆, ⑤视觉学习/记忆,

项目基金: 国家自然科学基金委员会资助项目 (81860236)

⑥推理和问题解决,⑦社会认知<sup>[4]</sup>。McCleery 等<sup>[5]</sup>采用 MCCB 对前驱期和缓解期精神分裂症患者的评定结果显示,患者以上 7 个维度均有损伤,其中信息处理速度和工作记忆受损最严重。

MoCA 是近年来发展起来的认知功能快速评定量表,广泛用于对各种不同疾病所致的认知功能损伤的评定<sup>[6]</sup>。MoCA 可以在 10 分钟内完成,包括 6 个维度:①视觉空间处理能力,②执行功能,③短时记忆,④注意力和工作记忆,⑤语言能力,⑥时间及空间定向能力。Wu 等<sup>[7]</sup>对精神分裂症患者进行 MoCA 和阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) 评定结果显示,患者 MoCA 各维度均存在受损,按严重程度由重到轻分别为:注意力和工作记忆、短时记忆、视觉空间处理能力、语言能力、执行功能、时间及空间定向能力,且认知功能的受损随着精神病性症状的加重而加重,特别是以阴性症状加重为主时,患者认知功能损伤更明显。

## 2 精神分裂症患者认知功能损伤的机制

### 2.1 大脑前额叶功能障碍与工作记忆障碍

研究表明,大部分神经精神疾病患者在儿童青少年时期存在着神经系统的发育异常<sup>[8]</sup>。儿童青少年期是脑组织前额叶发育的重要时期<sup>[9]</sup>。Shin 等<sup>[10]</sup>研究表明,前额叶功能障碍可能是精神分裂症认知功能损伤,特别是工作记忆障碍的发病机制。工作记忆通常受到分布式神经网络的调节,该网络包含背外侧前额叶、顶叶和前额叶皮质不停的交互工作<sup>[11]</sup>。而该区域的交互受到了中央 DA 能活动的影响,D<sub>1</sub> 和 D<sub>2</sub> 受体大量分布于额叶和颞叶皮质,研究表明,D<sub>1</sub> 和 D<sub>2</sub> 受体对认知功能各个维度有着重要的调控作用<sup>[12-14]</sup>。

### 2.2 大脑纹状体 DA 能异常与认知功能损伤

既往人们认为精神分裂症是由于脑组织纹状体 DA 受体密度改变导致的<sup>[15]</sup>,但 Howes 等<sup>[16]</sup>研究显示,精神分裂症患者脑组织纹状体 D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> 受体密度仅有轻微的改变,而 D<sub>1</sub> 受体密度未发生改变。之后人们将研究重点聚焦于突触前的 DA 合成和分泌。研究表明,在精神分裂症高危人群、前驱期及急性发病期患者中,其脑组织纹状体突触前 DA 合成和分泌较正常人多<sup>[17]</sup>。但并非只有在脑组织纹状体 DA 合成和分泌异常增加时才会出现认知功能损伤。黑质 DA 能神经元通过黑质-纹状体通路将 DA 输送到纹状体,参与基底核的运动调节,由于帕金森氏病患者的黑质 DA 能神经元显著丢失,黑质-纹状体 DA 能通路变性,纹状体 DA 递质水平降

低<sup>[18]</sup>,帕金森氏病患者同样存在注意力、执行功能及工作记忆等认知功能损伤<sup>[19]</sup>。研究显示,当患者中脑边缘 DA 系统出现 DA 能活动下降或部分功能缺损时,会有类似精神分裂症阴性症状的表现,如冷漠和缺乏动机等<sup>[20]</sup>。Chong<sup>[21]</sup>的研究表明,与正常对照组相比,帕金森氏病患者的纹状体活动在面对金钱犒赏时减少,此类患者也很少愿意付出努力去获得犒赏。

### 2.3 大脑 DA 能-认知功能“倒 U 形”平衡关系

研究显示,对帕金森氏病患者持续施加 DA 受体激动剂,可以改善其工作记忆;但当 DA 激动剂施加到一定程度后,随着剂量的增加,患者工作记忆的表现开始出现下降<sup>[22]</sup>。Williams 等<sup>[23]</sup>认为,精神分裂症患者认知功能损伤与大脑内 DA 能系统的平衡状态被打破有关,为了维持大脑前额叶功能的正常,DA 能的活动需要维持在一个相对平衡的稳态中,既不能太高也不能太低,此现象被称为 DA 能的“倒 U 形”平衡关系。

## 3 精神分裂症患者认知功能损伤的治疗

目前对精神分裂症的治疗,无论是药物治疗还是心理治疗,都集中于对精神分裂症阳性症状和阴性症状的治疗,很少聚焦于认知功能损伤的治疗<sup>[24]</sup>。对于认知功能损伤的治疗,尤其是工作记忆和执行功能,可有效提高患者的预后,直接或间接地降低社会负担<sup>[25]</sup>。目前已知的认知功能改善的治疗方法主要包括认知增强类药物、行为干预和物理治疗<sup>[3]</sup>。

### 3.1 认知增强类药物

临床上常用的认知增强类药物主要有 5 类:①乙酰胆碱酯酶抑制剂,如多奈哌齐;②天冬氨酸受体拮抗剂,如美金刚;③呼吸兴奋剂,如盐酸哌甲酯;④促醒剂类,如莫达非尼;⑤抗抑郁药及抗焦虑药,如 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)和 5-羟色胺受体部分激动剂。然而这 5 类药物改善精神分裂症患者认知功能的疗效并不确切<sup>[3]</sup>。

乙酰胆碱酯酶抑制剂通过可逆地抑制乙酰胆碱酯酶对乙酰胆碱的水解,提高突触间隙乙酰胆碱的浓度,进而增加胆碱能神经的传递,以改善认知功能障碍。但研究表明,多奈哌齐等对精神分裂症患者的认知功能并无明显的改善<sup>[26]</sup>。美金刚是一种非竞争性 NMDA 受体拮抗剂,它可以阻断谷氨酸(Glu)浓度病理性升高导致的神经元损伤。Hsu 等<sup>[27]</sup>的研究认为,美金刚对于改善精神分裂症患者

认知功能的结论并不统一。盐酸哌甲酯是一类中枢兴奋剂,其通过阻断突触前神经元对去甲肾上腺素(NE)和DA的再摄取,增加这些单胺类物质释放至突触间隙,从而改善患者认知功能。Sarfati等<sup>[28]</sup>研究显示,盐酸哌甲酯类药物可以改善精神分裂症患者的阴性症状。促醒剂莫达非尼通过直接抑制中枢神经系统DA和NE的再摄取转运体从而增加中枢神经系统儿茶酚胺水平,并间接地提高5-羟色胺(5-HT)、Glu及组胺的水平,降低 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)水平。对于首次发病的精神分裂症患者,莫达非尼可有效改善患者的工作记忆和情感识别能力以及背外侧前额叶皮质的活动<sup>[29-32]</sup>。Vernon等<sup>[33]</sup>研究显示,抗抑郁药对精神分裂症认知功能损伤的各个方面均没有明显改善。Grabiec等<sup>[34]</sup>研究表明,5-HT<sub>1A</sub>受体激动剂,如丁螺环酮,可以刺激负鼠侧脑室的海马齿状回并帮助其神经的形成;Sumiyoshi等<sup>[35]</sup>认为丁螺环酮可能具有改善精神分裂症患者部分记忆功能相关障碍的作用。

### 3.2 行为干预治疗

研究显示,行为干预也有助于改善精神分裂症患者认知功能。Firth等<sup>[36]</sup>对43篇有关体育锻炼改善精神分裂症患者认知功能损伤的文献进行综述后,认为体育锻炼,尤其是有氧运动,可有效改善精神分裂症患者几乎所有维度的认知功能,其作用机制可能与有氧运动能有效刺激脑源性神经营养因子(Brain-derived Neurotrophic Factor, BDNF)的分泌并提高神经再生有关。正念冥想训练有助于提高精神分裂症患者的注意力,进而改善与之相关的一系列认知功能<sup>[37]</sup>。目前部分研究的焦点集中于使用虚拟现实技术和基于电子游戏的认知矫正治疗。Rus-Calafell等<sup>[38]</sup>研究显示,虚拟现实技术及电子游戏通过为患者提供一种个体化、娱乐性强且易获得的方法将患者引入治疗,可有效刺激患者海马组织灰质增长,从而改善患者认知功能。

### 3.3 物理治疗

经颅磁刺激治疗(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)是近年来发展起来的新兴物理治疗手段,该治疗基于电磁感应和电磁转换原理,经颅刺激的线圈通电后产生感应电场,磁场透过颅骨作用于大脑皮质,具有改变皮质兴奋性、大脑神经元可塑性及调节DA等神经递质的释放作用。Wölwer等<sup>[39]</sup>认为,通过使用高频(>1 Hz)TMS对精神分裂症患者背外侧前额叶皮质进行持续刺激以兴奋大脑背外侧前额叶皮质,可以改善患者的面部识别能力。

但TMS改善患者认知功能的效果仅在短期(20天)内被观察到有效,长期的效果及其作用机制还需更多的研究<sup>[40]</sup>。

## 4 总结与展望

认知功能损伤是精神分裂症的一个核心症状,目前主流的认知功能评估方法在对精神分裂症患者的评估中具有较好的敏感性。工作记忆障碍是精神分裂症患者受损最严重的认知功能维度,工作记忆障碍的发病机制可能与大脑前额叶皮质功能异常及纹状体DA能异常相关,通过进一步的研究,工作记忆障碍及纹状体DA能异常也许可以作为一种特异的生物标记用于精神分裂症的诊断以及预后的评估指标。认知功能的改善可以有效提升患者的预后、减轻负担。目前有多种干预方式被认为对改善精神分裂症患者的认知功能损伤有帮助,但仍需要大量的后续研究以明确其疗效及作用机制,这也为未来的新药物的开发和其他治疗方式的发展提供了新的切入点。

## 参考文献

- [1] Schulz SC, Murray A. Assessing cognitive impairment in patients with schizophrenia[J]. *J Clin Psychiatry*, 2016, 77(Suppl 2): 3-7.
- [2] Howes OD, Fusar-Poli P, Bloomfield M, et al. From the prodrome to chronic schizophrenia: the neurobiology underlying psychotic symptoms and cognitive impairments[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(4): 459-465.
- [3] Sahakian BJ, Bruhl AB, Cook J, et al. The impact of neuroscience on society: cognitive enhancement in neuropsychiatric disorders and in healthy people[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2015, 370(1677): 20140214.
- [4] Nuechterlein KH, Ventura J, Subotnik KL, et al. The early longitudinal course of cognitive deficits in schizophrenia[J]. *J Clin Psychiatry*, 2014, 75(Suppl 2): 25-29.
- [5] McCeery A, Green MF, Hellemann GS, et al. Latent structure of cognition in schizophrenia: a confirmatory factor analysis of the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) [J]. *Psychol Med*, 2016, 46(5): 1119.
- [6] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695-699.
- [7] Wu C, Dagg P, Molgat C. A pilot study to measure cognitive impairment in patients with severe schizophrenia with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [J]. *Schizophr Res*, 2014, 158(1-3): 151-155.
- [8] Hirschtritt ME, Lee PC, Pauls DL, et al. Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome[J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(4): 325-333.
- [9] Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, et al. Dynamic mapping of human

- cortical development during childhood through early adulthood [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(21): 8174–8179.
- [10] Shin S, Kim S, Seo S, et al. The relationship between dopamine receptor blockade and cognitive performance in schizophrenia: a [<sup>11</sup>C]-raclopride PET study with aripiprazole[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 87.
- [11] Qi S, Meesters S, Nicolay K, et al. The influence of construction methodology on structural brain network measures: a review[J]. *J Neurosci Methods*, 2015, 253: 170–182.
- [12] Egerton A, Mehta MA, Montgomery AJ, et al. The dopaminergic basis of human behaviors: a review of molecular imaging studies [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009, 33(7): 1109–1132.
- [13] Marie RM, Defer GL. Working memory and dopamine: clinical and experimental clues[J]. *Curr Opin Neurol*, 2003, 16(Suppl 2): S29–35.
- [14] Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors[J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(1): 182–217.
- [15] Snyder SH. The dopamine hypothesis of schizophrenia; focus on the dopamine receptor[J]. *Am J Psychiatry*, 1976, 133(2): 197–202.
- [16] Howes OD, Mccutcheon R, Owen MJ, et al. The role of genes, stress, and dopamine in the development of schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(1): 9–20.
- [17] Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental – cognitive model [J]. *Lancet*, 2014, 383(9929): 1677–1687.
- [18] Ekstrand MI, Terzioglu M, Galter D, et al. Progressive parkinsonism in mice with respiratory – chain – deficient dopamine neurons [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(4): 1325–1330.
- [19] Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, et al. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2014, 29(5): 634–650.
- [20] Chong TT, Husain M. The role of dopamine in the pathophysiology and treatment of apathy [J]. *Prog Brain Res*, 2016, 229: 389–426.
- [21] Chong TT. Disrupting the perception of effort with continuous theta burst stimulation [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(39): 13269–13271.
- [22] Costa A, Peppe A, Dell'agnello G, et al. Dopaminergic modulation of visual – spatial working memory in Parkinson's disease [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2003, 15(2): 55–66.
- [23] Williams GV, Castner SA. Under the curve: critical issues for elucidating D1 receptor function in working memory [J]. *Neuroscience*, 2006, 139(1): 263–276.
- [24] Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, et al. The economic cost of brain disorders in Europe [J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(1): 155–162.
- [25] Keshavan MS, Vinogradov S, Rumsey J, et al. Cognitive training in mental disorders: update and future directions [J]. *Am J Psychiatry*, 2014, 171(5): 510–522.
- [26] Barch DM. Pharmacological strategies for enhancing cognition in schizophrenia [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2010, 4: 43–96.
- [27] Hsu WY, Lane HY, Lin CH. Medications used for cognitive enhancement in patients with schizophrenia, bipolar disorder, alzheimer's disease, and parkinson's disease [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 91.
- [28] Sarfati D, Lai J, Margolese HC. Methylphenidate as treatment for clozapine – induced sedation in patients with treatment – resistant schizophrenia [J]. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 2018.
- [29] Scoriels L, Barnett JH, Soma PK, et al. Effects of modafinil on cognitive functions in first episode psychosis [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2012, 220(2): 249–258.
- [30] Scoriels L, Barnett JH, Murray GK, et al. Effects of modafinil on emotional processing in first episode psychosis [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(5): 457–464.
- [31] Scoriels L, Salek RM, Goodby E, et al. Behavioural and molecular endophenotypes in psychotic disorders reveal heritable abnormalities in glutamatergic neurotransmission [J]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5: e540.
- [32] Hunter MD, Ganesan V, Wilkinson ID, et al. Impact of modafinil on prefrontal executive function in schizophrenia [J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(12): 2184–2186.
- [33] Vernon JA, Grudnikoff E, Seidman AJ, et al. Antidepressants for cognitive impairment in schizophrenia – a systematic review and meta – analysis [J]. *Schizophr Res*, 2014, 159(2–3): 385–394.
- [34] Grabiec M, Turlejski K, Djavadian RL. The partial 5 – HT1A receptor agonist buspirone enhances neurogenesis in the opossum (*Monodelphis domestica*) [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2009, 19(6): 431–439.
- [35] Sumiyoshi T, Park S, Jayathilake K, et al. Effect of buspirone, a serotonin1A partial agonist, on cognitive function in schizophrenia: a randomized, double – blind, placebo – controlled study [J]. *Schizophr Res*, 2007, 95(1–3): 158–168.
- [36] Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S, et al. Aerobic exercise improves cognitive functioning in people with schizophrenia: a systematic review and meta – analysis [J]. *Schizophr Bull*, 2017, 43(3): 546–556.
- [37] Lees J, Michalopoulou PG, Lewis SW, et al. Modafinil and cognitive enhancement in schizophrenia and healthy volunteers; the effects of test battery in a randomised controlled trial [J]. *Psychol Med*, 2017, 47(13): 2358–2368.
- [38] Rus – Calafell M, Garety P, Sason E, et al. Virtual reality in the assessment and treatment of psychosis: a systematic review of its utility, acceptability and effectiveness [J]. *Psychol Med*, 2018, 48(3): 362–391.
- [39] Wölwer W, Lowe A, Brinkmeyer J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves facial affect recognition in schizophrenia [J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(4): 559–563.
- [40] Kedzior KK, Gierke L, Gellersen HM, et al. Cognitive functioning and deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) in major psychiatric disorders: a systematic review [J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 75: 107–115.

(收稿日期:2019-01-02)

(本文编辑:陈霞)